

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. Juli 2001 (19.07.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/51024 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE01/00179

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Januar 2001 (11.01.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 01 683.9 11. Januar 2000 (11.01.2000) DE
100 01 682.0 11. Januar 2000 (11.01.2000) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: **BODMEIER, Roland** [DE/DE]; Ravenweg 18,
14163 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,

DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **IMPLANTS, PARTICLES**

(54) Bezeichnung: **IMPLANTATE, PARTIKEL**

(57) Abstract: The invention relates to kits for producing a preparation. Said preparation comprises a support phase that forms an implant or particles in the body, on the body, or under physiological environmental conditions. The support phase contains at least one supporting material and a solvent. The preparation is characterised in that the supporting material and the solvent are stored separately in the kit. The invention also relates to preparations produced from this kit and to a method for producing the kits and the preparation.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben werden Kits zur Herstellung einer Zubereitung, welche eine Trägerphase enthält, die im Körper, auf dem Körper oder unter physiologischen Umgebungsbedingungen ein Implantat oder Partikel bildet, wobei die Trägerphase zumindest ein Trägermaterial und ein Lösemittel enthält, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial und das Lösungsmittel im Kit getrennt voneinander vorliegen, sowie Zubereitungen hergestellt aus diesem Kit und Verfahren zur Herstellung des Kits und der Zubereitung.

WO 01/51024 A2



Beschreibung

Implantate, Partikel

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Kits, Zubereitungen, und Verfahren zur Bildung von Implantaten und/oder Partikel.

10

Für die Behandlung bestimmter Krankheiten kann der Arzneistoff als Depotform parenteral appliziert werden. Dazu bieten sich neben klassischen Arzneiformen, wie z.B. öligen Suspensionen, moderne Arzneiformen auf der Basis biokompatibler/bioabbaubarer Polymere an. Da die polymeren Träger fest sind, werden diese in entsprechende Implantate (Ein-Körper-System) oder Mikropartikel (multipartikuläre Systeme) verarbeitet und dann in den Körper durch Implantation oder Injektion eingebracht.

15

20

Zur Implantatherstellung wird der Arzneistoff mit dem Träger (z.B. einem Polymer) gemischt und dann in die gewünschte Implantatform (z.B. Zylinder, Pellet, Film, Faser), z.B. durch Extrusion oder Verpressen bei erhöhten Temperaturen gebracht. Solche festen Implantate werden dann meist durch einen chirurgischen Eingriff oder durch Hohlnadeln mit großem Durchmesser in den Körper eingebracht.

25

30

Um solche chirurgischen Eingriffe bei Implantaten, die von Patienten meist unerwünscht sind, zu umgehen, können arzneistoffhaltige Mikropartikel verwendet werden. Suspensionen dieser Partikel können aus einer Spritze durch eine Injektionsnadel injiziert werden. Diese Mikropartikel werden außerhalb des Körpers durch verschiedene Verfahren wie z.B. Lösungsmittelverdampfungs- ("Solvent evaporation"-), organische Phasenseparations- oder Sprühtrocknungs- Verfahren hergestellt. In der zur Herstellung bioabbaubarer Mikropartikel häufig verwendeten Solvent-Evaporations-

35

Methode wird z.B. ein Arzneistoff in einer Lösung eines bioabbaubaren Polymeren, wie z.B. Polymilchsäure, in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel (z.B. Dichlormethan) gelöst oder dispergiert. Diese
5 arzneistoffhaltige Polymerphase wird dann in eine äußere wäßrige Phase zur Bildung wirkstoffhaltiger Polymertröpfchen emulgiert. Die Mikropartikel werden nach Verdampfen des Lösungsmittels durch Erhärten des Polymeren erhalten und dann von der wäßrigen Phase z.B. durch
10 Filtration abgetrennt und getrocknet.

Handelspräparate bioabbaubarer Mikropartikel (z.B. Decapeptyl, Enantone) bestehen aus einem Trockenpulver der Mikropartikel und einem wäßrigen Suspensionsvehikel.
15 Aufgrund der hydrolytischen Instabilität der bioabbaubaren Polymeren werden die Mikropartikel und das wäßrige Suspensionsvehikel getrennt, z.B. in Zweikammerspritzen oder in zwei Ampullen, aufbewahrt. Die Mikropartikel werden dann unmittelbar vor der Anwendung in dem wäßrigen
20 Suspensionsvehikel suspendiert und dann injiziert.

Die Herstellung dieser bioabbaubaren Partikelpräparate ist sehr aufwendig und muß unter sterilen oder aseptischen Bedingungen erfolgen. Weiterhin sind die meisten
25 Mikroverkapselungsverfahren nur schwer oder gar nicht auf den Produktionsmaßstab zu übertragen und abhängig von vielen Prozeß- und Formulierungsvariablen. Ferner kann die Suspendierung der Mikropartikel mit nachfolgender Injektion mit Schwierigkeiten verbunden sein (z.B. Agglomeration,
30 Mikropartikelrückstände in der Spritze, Verstopfen der Kanüle, etc.).

Neben den wasserunlöslichen Polymilchsäurederivaten und anderen wasserunlöslichen Polymeren können auch hydrophile
35 Polymere als Trägermaterialien für Mikropartikel oder Implantate eingesetzt werden. Mikropartikel aus hydrophilen Polymeren (z.B. Polysaccharide wie Alginate oder Chitosan,

Cellulosederivate, Protein-(Kollagen)-derivate) können z.B. durch Sprühtrocknung oder w/o-Emulsionsverfahren hergestellt werden, wobei die wirkstoffhaltige wäßrige Polymerlösung entweder sprühgetrocknet oder in eine äußere, ölige Phase emulgiert wird und die Partikel nach Entfernung des Wassers, Waschens, Filtration und Trocknung erhalten werden. Ähnlich wie die Verfahren zur Herstellung von Polymilchsäure-Mikropartikel sind auch die Mikroverkapselungsverfahren mit hydrophilen Polymeren sehr aufwendig.

Um die Probleme bei der Herstellung und Anwendung von Implantaten und Mikropartikeln zu vermeiden, wurden Zubereitungen, bestehend aus einer arzneistoffhaltigen Polymerlösung, entwickelt (US-PS 4,938,763). Dabei wird z.B. eine wirkstoffhaltige Polylactid-co-glycolidlösung in den Körper, z.B. intramuskulär, subkutan oder periodontal injiziert, ein Implantat bildet sich in-situ durch Ausfällen des Polymeren im Gewebe und der Wirkstoff wird dann retardiert freigesetzt. Das Implantat wird also nicht außerhalb sondern erst innerhalb des Körpers gebildet. Dabei ist der Wirkstoff entweder in der Polymerlösung gelöst oder dispergiert oder er wird, im Falle von Stabilitätsproblemen, getrennt von der Polymerlösung aufbewahrt. Die Herstellung dieser Zubereitung ist wesentlich einfacher als die Herstellung von konventionellen Implantaten oder Mikropartikeln.

Ein Handelspräparat basierend auf dieser in-situ Implantat-Technologie (Atrigel-Technologie) ist in den USA bereits im Handel und befindet sich in Europa im Zulassungsverfahren. Dabei handelt es sich um das Präparat mit dem Handelsnamen Atridox, ein Produkt zur periodontalen Anwendung von Doxycyclin. Aus Stabilitätsgründen sind der Arzneistoff Doxycyclin und die Polymerlösung (bestehend aus dem Polymeren, Poly(dl-lactid) gelöst in dem Lösungsmittel, N-Methyl-2-pyrrolidon) getrennt voneinander in zwei Spritzen

aufbewahrt. Kurz vor der Anwendung wird der Arzneistoff und die Polymerlösung über ein Verbindungsstück, das die beiden Spritzen verbindet, durch Hin- und Herschieben der Spritzenkolben gemischt und dann appliziert. Dabei ist ein
5 200-maliges Hin-und Herschieben der Kolben zur guten Verteilung des Arzneistoffes in der Polymerlösung vor der Applikation notwendig. Das Handelspräparat muß aus Stabilitätsgründen zusätzlich bei niedrigen Temperaturen gelagert werden.

10 Ferner wurden einige Systeme entwickelt, bei denen eine Verfestigung/Viskositäts-erhöhung wirkstoffhaltiger Polymerlösungen nach Applikation/Injektion in den Körper nicht durch Lösungsmitteldiffusion, sondern in erster Linie
15 durch Temperatur- oder pH-Änderung oder durch bestimmte Substanzen (z.B. Ionen) hervorgerufen wird. Diese Systeme haben meist die gleichen Nachteile wie die in den beiden vorhergehenden Paragraphen beschriebenen Systeme.

20 Die Polymerlösung muß durch eine Nadel injizierbar sein, darf also nicht zu viskos sein. Der Polymergehalt ist damit in erster Linie durch die Viskosität und nicht durch die Löslichkeit des Polymeren limitiert. Auch während der Injektion der Polymerlösung kann durch Ausfällung des
25 Polymeren die Injektion der verbleibenden Polymerlösung negativ beeinflußt werden. Nachteile dieser Methode sind ferner die Verwendung hoher Lösungsmittelanteile mit entsprechender Toxizität oder Verträglichkeitsproblemen und, nach Injektion in das Weichgewebe, die etwas
30 unkontrollierte Verhärtung des Polymeren mit nicht genau definierter Oberfläche des Implantats. Dies kann zu irreproduzierbaren Freisetzungsprofilen führen. Ferner kann der Wirkstoff vor der Verhärtung der Polymerlösung rasch freigesetzt werden. Dieser sogenannte "Burst-Effekt" ist
35 meist unerwünscht.

In WO 98/55100 werden Zubereitungen beschrieben, die einfach herzustellen sind, und die Probleme, die bei der Entwicklung und Anwendung von Mikropartikeln und Implantaten, auch der beschriebenen in-situ Implantate, vermeiden. Dabei handelt es sich um Zubereitungen, die bei Einbringen in einen Körper Partikel und/oder Implantate bilden, und die durch Mischen einer inneren polymerhaltigen Trägerphase mit einer nicht mischbaren oder teilweise nicht mischbaren zweiten äußeren Phase erhältlich sind, wobei sich bei nachfolgender Veränderung der Umgebungsbedingungen die Viskosität der Trägerphase verändert.

Zum Beispiel kann eine wirkstoffhaltige Dispersion, bestehend aus einer inneren Trägerphase und einer zweiten, äußeren Phase (z.B. ein Öl) hergestellt und in den Körper eingebracht werden. Die innere Trägerphase ist z.B. eine Lösung bestehend aus einem Polymeren (Trägermaterial) und einem Lösungsmittel. Nach Einbringen in den Körper kommt es dann zu einer Verfestigung der inneren Phase, z.B. durch Lösungsmitteldiffusion in die Umgebung oder Eindiffusion von Körperflüssigkeiten, oder durch Änderung der Temperatur, des pH-Wertes oder der Ionenstärke. Die Dispersion kann z.B. im Falle von bioabbaubaren Polymeren i.m. oder s.c. injiziert werden. Im Kontakt mit Körperflüssigkeiten kann sich die innere Phase verfestigen und z.B. Partikel bilden.

In WO 98/55100 wird beschrieben, daß die Trägerphase auch erst kurz vor der Anwendung mit der zweiten, äußeren Phase gemischt werden kann. Dies kann notwendig sein, wenn die Dispersion physikalisch instabil ist, d.h. die innere Trägerphase trennt sich von der zweiten, äußeren Phase.

Völlig überraschend wurde im Rahmen dieser Erfindung gefunden, daß auch die Trägerphase erst kurz vor der Anwendung hergestellt werden kann. Das Polymer (Trägermaterial) wird also erst kurz vor der Anwendung mit

dem Lösungsmittel gemischt und muß daher nicht in Form einer Polymerlösung, also der fertigen Trägerphase, gelagert werden. Die erfindungsgemäße Zubereitung besteht also nicht aus einer Trägerphase (Polymerlösung, wie das oben beschriebene in-situ Implantat System), sondern z.B. aus einem Polymeren in einer Spritze und einem davon getrennten Lösungsmittel in einer zweiten Spritze. Das Polymer wird dann erst kurz vor der Anwendung über ein Verbindungsstück, das die beiden Spritzen verbindet, mit dem Lösungsmittel durch Hin- und Herschieben der Spritzenkolben gemischt und zumindest teilweise in Lösung gebracht.

Diese Mischung wird dann gegebenenfalls in eine weitere flüssige Phase dispergiert (z.B. über ein Verbindungsstück mit einer dritten, die äußere Phase enthaltene Spritze) und dann appliziert. Das Trägermaterial und das Lösungsmittel können auch in einer Zweikammerspritze gemischt werden und anschließend gegebenenfalls über ein Verbindungsstück mit der weiteren flüssigen Phase (die sich in einer zweiten Spritze befindet) dispergiert werden. Viele Mischmöglichkeiten zur Herstellung der Dispersion sind möglich.

Eine getrennte Aufbewahrung des Polymeren und des Lösungsmittels im Endprodukt und damit die Herstellung der Trägerphase erst kurz vor der Anwendung hat viele Vorteile im Vergleich zur Lagerung einer Polymerlösung. Ein wichtiger Punkt dabei ist die Stabilität der Darreichungsform. Dazu zählt u.a. die chemische Stabilität der Wirk- und Hilfsstoffe (z.B. des Polymeren) während der Lagerung. Der Wirkstoff und/oder das Polymer können während der Lagerung in gelöster Form abgebaut werden. Vor allem höhermolekulare Wirkstoffe (z.B. Peptide oder Proteine) oder auch Polymere und andere Hilfsstoffe enthalten häufig nicht vernachlässigbare Mengen an Wasser, die die Stabilität, vor allem auch die Stabilität der biokompatiblen, hydrolytisch abbaubaren Polymere, negativ

beeinflussen. Die Molmasse des Polymeren kann sich während der Lagerung in flüssigem Zustand verändern, dies beeinflusst natürlich auch die Wirkstofffreisetzung und kann zu nicht akzeptablen Veränderungen in der Wirkstofffreisetzung und damit auch der pharmakologischen Wirkung führen.

Ein weiterer Vorteil dieser Erfindung ist, daß eine Lagerung bei niedrigen Temperaturen meist nicht notwendig ist.

Ferner kann in einem Arbeitsgang der Wirkstoff und das Polymer in das Lösungsmittel eingearbeitet werden, die aufwendige Herstellung der Polymerlösung entfällt damit.

Neben der chemischen Stabilität spielt bei flüssigen dispersen Systemen, z.B. bei Arzneistoffsuspensionen in den Polymerlösungen, auch die physikalische Stabilität eine wichtige Rolle. Während der Lagerung kann es zur Sedimentation und zur Bildung eines nicht mehr aufschüttelbaren Kuchens kommen.

Es ist daher wünschenswert, die Stabilitätsprobleme dieser flüssigen, wirkstoffhaltigen Trägermateriallösungen zu beseitigen.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß eine Zubereitung für die Bildung von Implantaten und/oder Partikeln zur Verfügung gestellt wird, wobei sie mindestens ein Trägermaterial und ein vom Trägermaterial getrenntes Lösungsmittel enthält, und das Trägermaterial erst kurz vor der Anwendung mit dem Lösungsmittel gemischt und darin zumindest teilweise gelöst wird, und dieses Gemisch (gegebenenfalls nach zusätzlichem Dispergieren in eine weitere flüssige, nicht mischbare oder teilweise nicht mischbare äußere Phase) nach Anwendung in oder auf dem Körper ein Implantat und/oder Partikel bildet.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß ein Kit zur Herstellung einer Zubereitung, welche eine Trägerphase enthält, die im Körper, auf dem Körper oder unter physiologischen Umgebungsbedingungen ein Implantat oder Partikel bildet, wobei die Trägerphase zumindest ein Trägermaterial und ein Lösemittel enthält, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial und das Lösungsmittel im Kit getrennt voneinander vorliegen.

Ein Kit enthält dabei eine Kombination von mindestens 2 Komponenten (z.B. Trägermaterial und Lösungsmittel), die zur Herstellung einer applizierbaren Zubereitung verwendet werden und dazu mit geeigneten Hilfsmitteln zusammengegeben werden. Die einzelnen Komponenten und weiterer Hilfsmittel (z.B. Spritzen) sind normalerweise in einer Sekundärverpackung verpackt.

Der Begriff Implantat/Partikel ist weitgreifend, z.B. in Bezug auf Form, Größe, Konsistenz, Aufbau und Applikationsort. Sie können eine viskose flüssige und/oder eine halbfeste und/oder eine feste Konsistenz besitzen. Der Begriff Implantat/Partikel wird in dieser Erfindung nicht nur für im Körper, sondern auch für auf dem Körper angewendete Zubereitungen verwendet. Dabei können z.B. Filme durch Aufsprühen gebildet werden.

Das Implantat und/oder Partikel bilden sich aus der Zubereitung nach Körperkontakt, z.B. durch eine Konzentrierung oder Ausfällung des Trägermaterials, durch eine Wegdiffusion des Lösungsmittels, durch Kontakt mit Körperflüssigkeiten, durch eine Temperatur- oder pH-Änderung, durch am Applikationsort vorhandene Substanzen, durch eine Veränderung der Ionenstärke oder -art, oder durch eine Kombination der genannten Faktoren.

Das Implantat und/oder Partikel können auch außerhalb und nicht in Kontakt mit dem Körper gebildet werden. Dabei wird z.B. die erfindungsgemäße Zubereitung nach Mischen des Trägermaterials mit dem Lösungsmittel in eine Form gebracht und in Kontakt mit wässrigen Flüssigkeiten in dieser vorgefertigten Form verfestigt. Dieses extern gebildete Implantat und/oder Partikel können dann in oder auf den Körper gebracht werden.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist, daß das Trägermaterial und das Lösungsmittel getrennt in Spritzen oder in einer Zweikammerspritze aufbewahrt sind, und daß das Trägermaterial mit dem Lösungsmittel über ein Verbindungsstück (das die beiden Spritzen verbindet) oder innerhalb der Zweikammerspritze erst kurz vor der Anwendung gemischt und darin mindestens teilweise gelöst wird.

Erfindungsgemäß kann ferner sein, daß das Trägermaterial in fester Form (z.B. als Pulver) in eine Spritze oder eine Kammer der Zweikammerspritze gebracht wird, oder als Lösung oder Dispersion in eine Spritze oder in eine Kammer der Zweikammerspritze gebracht wird und anschließend darin, z.B. durch Lyophilisation, getrocknet wird.

Das Trägermaterial und das Lösungsmittel können natürlich auch in sonst üblichen Behältnissen (z.B. Ampullen oder Glasvials) getrennt aufbewahrt werden.

Das Trägermaterial bildet das Gerüst des Implantates/Partikel und ist bei wirkstoffhaltigen Zubereitungen für die Retardierung der Wirkstofffreisetzung wichtig.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist, dass das Trägermaterial ein wasserlösliches, ein wasserunlösliches Polymer, ein in wässrigen Flüssigkeiten lösliches Polymer, ein

biokompatibles und/oder bioabbaubares Polymer, ein Protein, ein Lipid, ein nichtpolymeres Material oder eine Kombination der vorgenannten Trägermaterialien ist.

- 5 Erfindungsgemäß bevorzugt ist, daß das Trägermaterial ein Polylaktid oder ein Polylaktid-derivat ist, oder ein Monoglycerid (z.B. Glycerolmonooleat, -linoleat) enthält, daß es nach Anwendung in oder auf dem Körper flüssigkristalline Phasen, z.B. kubische Phasen, bildet.

10

- Die Trägermaterialien sind synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Ursprungs. Dazu zählen ferner Cellulosederivate (z.B. Celluloseacetat, Ethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Celluloseether wie z.B.
- 15 Hydroxypropylmethylcellulose), Acrylatderivate (z.B. Eudragite, Poly(methylmethacrylat), Cyanoacrylate) und biokompatible und bioabbaubare Polymere wie Polyanhydride, Polyester, Polyorthoester, Polyurethane, Polycarbonate, Polyphosphazene, Polyacetale, Polyoxyethylen-oxypropylene.
- 20 Wichtig dabei sind Polyester wie Polylaktid, Polyglykolid, Polycaprolacton, Polyhydroxybutyrat-oder valerat. Ferner können auch Polysaccharide wie Na Alginate, Chitosan oder Chitin oder Proteine verwendet werden. Nichtpolymere Trägermaterialien sind z.B. Sucroseacetatisobutytrat,
- 25 Disaccharidester. Ein Vielzahl von Trägermaterialien sind in der Literatur beschrieben, diese kommen potentiell alle für die erfindungsgemäßen Zubereitungen in Frage.

30

- Erfindungsgemäß kann ferner sein, daß das Lösungsmittel Wasser oder ein organisches Lösungsmittel, wie Ethanol, Aceton, Butanol, Ethylformat, Essigsäure Pentanol, n- oder i-Propanol, Tetrahydrofuran, Triethylcitrat, Triacetin, Propylenglykol, Glycerol, Polyethylenglykol, Aceton, Ethylacetat, Methylacetat, Ethyllactat, Benzylalkohol,
- 35 Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dimethylacetamid, Propylencarbonat, Glykofurol, Ölsäure, 2-Pyrrolidon, N-Methyl-2-Pyrrolidon ist, oder ein Öl oder ein Weichmacher

oder eine Mischung aus zwei oder mehreren der genannten Lösungsmittel ist.

Es bieten sich vor allem auch Lösungsmittel aus der Draft guideline of the international conference on harmonization on impurities - residual solvents an. Das Lösungsmittel sollte das Trägermaterial lösen. Es können selbstverständlich auch Kombinationen aus Lösungsmitteln und Nichtlösungsmitteln für das Trägermaterial verwendet werden. Es können auch Lösungsmittelgemische verwendet werden, ausgewählt z.B. nach Lösungsmittelqualität für das Trägermaterial oder Mischbarkeit mit wässrigen Phasen. Durch die Lösungsmittelauswahl kann z.B. die Auflösungsgeschwindigkeit des Trägermaterials und die Mischbarkeit mit Körperflüssigkeiten beeinflusst werden. Das Lösungsmittel soll nicht oder nur teilweise mit der weiteren flüssigen Phase mischbar sein. Die Viskosität der Trägerphase kann durch das Trägermaterial (z.B. Molmasse, Konzentration etc.) und auch das Lösungsmittel beeinflusst werden. Der Verfestigungsgrad nach Applikation einer erfindungsgemäßen Zubereitung kann durch die Auswahl des Trägermaterials und des Lösungsmittels beeinflusst werden.

Die Auflösungsgeschwindigkeit des Trägermaterials in dem Lösungsmittel hängt von vielen Faktoren ab, z.B. von der Lösungsmittelqualität für das Trägermaterial, von der Teilchengröße, der Molmasse, der Porosität und der Konzentration des Trägermaterials, von der Temperatur und der Mischintensität. Das Trägermaterial kann durch verschiedene Verfahren in Pulverform erhältlich sein. Poröse Teilchen können z.B. durch Sprühtrocknung von Trägermateriallösungen (z.B. Polymerlösungen) erhalten werden. Kleinere Teilchen können auch durch Vermahlen erhalten werden. Lyophilisierung von Polymerlösungen ergibt einen porösen Schwamm (z.B. in der Spritze oder Zweikammerspritze) oder ein poröses Pulver. Nach Zugabe des Lösungsmittels löst sich dieser Schwamm aufgrund seiner

geringen Dichte sehr schnell auf. Die erfindungsgemäße Zubereitung kann daher schnell appliziert werden.

Erfindungsgemäß kann ferner sein, daß ein Teil des Trägermaterials in dem Lösungsmittel vorliegt. Falls das Trägermaterial in dem Lösungsmittel stabil gelagert werden kann, kann ein Teil des Trägermaterials auch in dem Lösungsmittel gelöst vorliegen. Dies kann zu einer schnelleren Rekonstitution des restlichen Trägermaterials und daher zu einer schnelleren Applikation führen.

Erfindungsgemäß kann ferner sein, daß die weitere flüssige Phase mit wäßrigen Flüssigkeiten vollständig, teilweise oder nicht mischbar ist, und daß die weitere flüssige Phase getrennt vom dem Trägermaterial und dem Lösungsmittel, in Kontakt mit dem Trägermaterial und getrennt vom Lösungsmittel, in Kontakt mit dem Lösungsmittel und getrennt vom Trägermaterial oder in einer Kombination der oben genannten Möglichkeiten aufbewahrt wird.

Erfindungsgemäß kann ferner sein, daß die weitere flüssige Phase natürliche, halbsynthetische oder synthetische Fette, Öle oder Wachse, wie Baumwollensaatöl, Sojaöl, Saffloröl, hydriertes Erdnußöl, Olivenöl, Rizinusöl, Triglyceridgemische (wie Miglyol), Monoglyceride (wie Glycerolmonooleat) Silikonöl, Isopropylmyristat, Ethyloleat, Paraffine, Wasser, Glycerol, Propylenglycol oder Polyethylenglycol oder Mischungen aus zwei oder mehreren der oben genannten Stoffe umfaßt.

Erfindungsgemäß kann ferner sein, daß die Zubereitung einen Wirkstoff umfaßt, daß der Wirkstoff ein Arzneistoff, ein Peptid- oder Proteinarzneistoff, ein Oligonucleotid oder ein Gentherapeutikum ist, daß der Arzneistoff aus der Gruppe der Antibiotika, Antiinflammatoria, Antiinfektiva, Hormone, immunologisch wirksame Stoffe, Impfstoffe, Immunmodulatoren, Immunsuppressiva, Zytostatika, Diuretika,

Magen-Darm-Mittel, Herz-Kreislauf-Mittel,
Respirationstrakt-Mittel, Wachstumsfaktoren Analgetika,
Lokalanaesthetika und/oder Neuropharmaka stammt, oder daß
der Arzneistoff Tetracyclin oder Doxycyclin ist.

5

Zu den Wirkstoffen zählen nieder- und höhermolekulare
Arzneistoffe zur human- und veterinärmedizinischen
Anwendung und Substanzen, die in der Landwirtschaft, im
Haushalt, in der Nahrungsmittel-, kosmetischen und
chemischen Industrie und anderen Industriezweigen genutzt
werden.

10

Die erfindungsgemäße Zubereitung bewirkt, daß der Wirkstoff
am Applikationsort verzögert freigegeben wird. Die
Wirkstofffreisetzung kann unter anderem durch den
Dispersitätsgrad, die Wirkstoffbeladung, das
Trägermaterial und die Trägermaterialkonzentration
beeinflusst werden. Ferner können auch Freigaberegulatoren,
wie z.B. hydrophile oder lipophile Stoffe anorganischer,
organischer oder polymerer Natur mit eingearbeitet werden.
Ein besonderer Vorteil der Dispersionen ist, daß im
Vergleich zu wirkstoffhaltigen Polymerphasen (also keine
Dispersionen), die in-situ ein Implantat bilden, eine
anfängliche, rasche Freigabe des Wirkstoffes am
Applikationsort vermieden wird. Die wirkstoffhaltige
Trägerphase stellt die innere Phase der Zubereitung dar und
ist daher nach der Applikation überwiegend nicht sofort in
Kontakt mit dem umgebenden Körper.

20

25

Erfindungsgemäß kann ferner sein, daß der Wirkstoff
verkapselt ist. Der Wirkstoff kann in Partikel verkapselt
vorliegen. Der Begriff `Partikel` in diesem Zusammenhang
(zu unterscheiden von Partikeln, die aus der Trägerphase
gebildet werden) ist weitgreifend und umfaßt z.B.
Mikropartikel, Mikrokapseln, kolloidale Teilchen (z.B.
Nanopartikel, Nanokapseln, Liposomen), an partikuläre
Ionenaustauscherharze gebundene Wirkstoffe, Cyclodextrine.

30

35

Das Verkapselungsmaterial kann polymerer als auch nichtpolymerer Herkunft (z.B. Lipide) sein. Durch die Kombination von Partikel und Implantat kann z.B. die Retardierung der Freisetzung verlängert werden oder der
5 Burst-Effekt (anfänglich rasche Freisetzung) verringert/eliminiert werden. Das Lösungsmittel für das Trägermaterial des Implantats sollte das Verkapselungsmaterial nicht oder langsamer als das Trägermaterial lösen. Verkapselungs- und Trägermaterial
10 können aus einer chemisch gleichen Substanzgruppe kommen, sie unterscheiden sich z.B. im Falle von Polymeren in der Molmasse oder in dem Monomerenverhältnis.

Durch Einarbeitung des verkapselten Wirkstoffes (z.B. Mikropartikel) in eine erfindungsgemäße Zubereitung kann
15 z.B. auch eine häufig unerwünschte zu rasche anfängliche Wirkstofffreisetzung vermieden werden.

Erfindungsgemäß kann ferner sein, daß der Wirkstoff mit dem
20 Trägermaterial gemischt vorliegt oder in dem Lösungsmittel/Lösungsmittelgemisch gelöst und/oder dispergiert ist, oder in beiden vorliegt. Ein pulverförmiger Wirkstoff kann z.B. zusammen mit dem pulverförmigen Trägermaterial in das Behältnis (z.B. eine
25 Spritze) abgefüllt werden, sowohl Wirkstoff als auch Trägermaterial liegen dann in fester Form vor. Der Wirkstoff kann auch in eine Lösung des Trägermaterials gelöst oder dispergiert werden, diese Flüssigkeit wird dann in das Behältnis abgefüllt und getrocknet, z.B. durch
30 Lyophilisation. In diesen Fällen liegt der Wirkstoff also zusammen mit dem Trägermaterial getrennt von dem Lösungsmittel vor. Vor allem bei der gleichzeitigen Lyophilisation einer flüssigen Wirkstoff-Trägermaterialphase ist der Wirkstoff gleichmäßig in das
35 Trägermaterial eingearbeitet und resultiert in einer schnellen, gleichmäßigen Verteilung nach Zugabe des Lösungsmittels. Alternativ kann der Wirkstoff auch nur in

dem Lösungsmittel oder sowohl mit dem Lösungsmittel und dem Trägermaterial aufbewahrt werden.

5 Erfindungsgemäß kann ferner sein, daß die Zubereitung viskositätsbeeinflussende Substanzen, Stabilisatoren, Freigaberegulatoren, Porenbildner, Substanzen, welche die Verweildauer am Applikationsort verändern, bioadhäsive Materialien und/oder Penetrationsverbesserer enthält, wobei
10 der Wirkstoff am Applikationsort verzögert freigegeben und/oder eine anfängliche, rasche Freigabe des Wirkstoffes am Applikationsort vermieden wird. Zur Herstellung der Dispersion mit einer weiteren flüssigen Phase können Stabilisatoren, wie z.B. Emulgatoren notwendig sein. Zu den Emulgatoren zählen unter anderem Polyethylenglykol-
15 fettsäureester, -fettsäureether, -sorbitanfettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Partialfettsäureester mehrwertiger Alkohole oder Zucker, Lecithine und Poloxamere.

20 Erfindungsgemäß sind ferner Zubereitung zur parenteralen (z.b. im, sc, intraarteriell), peroralen, subcutanen, rektalen, buccalen, ophthalmischen, pulmonalen, vaginalen, nasalen, lokalen, sublingualen, peridontalen oder transdermalen Anwendung und/oder zur Einbringung in Körperöffnungen und/oder zum Aufbringen auf Körperflächen.
25 Die Zubereitung kann auch zur Behandlung von Weich- und Hartgewebedefekten, z.B. als Gerüst, zur Gewebeerneuerung (tissue regeneration), als Klebstoff, oder zur Füllung von Körperkavitäten, oder Behandlung von Wunden eingesetzt werden. Im Falle der inneren oder externen Wundbehandlung
30 kann die erfindungsgemäße Zubereitung vor der Anwendung auf verschiedene medizinisch verwendete (Stoff-)ewebe aufgebracht werden.

35 Die Zubereitung kann durch dem Fachmann bekannte Verfahren in Körperöffnungen oder auf Körperflächen aufgebracht werden (z.B. durch Injektion oder Auf-/Einsprühen).

Erfindungsgemäß sind ferner Verfahren zur Herstellung erfindungsgemäßer Zubereitungen, wobei mindestens ein Trägermaterial erst kurz vor der Anwendung mit dem Lösungsmittel gemischt und darin zumindest teilweise gelöst wird, und dieses Gemisch (gegebenenfalls nach Dispersion in eine weitere flüssige, nicht mischbare oder teilweise nicht mischbare äußere Phase) nach Anwendung in oder auf dem Körper ein Implantat und/oder Partikel bildet.

Erfindungsgemäß sind ferner Verfahren, wobei das Trägermaterial und das Lösungsmittel getrennt in Spritzen aufbewahrt sind, und das Trägermaterial mit dem Lösungsmittel über ein Verbindungsstück gemischt und mindestens teilweise gelöst wird, oder Verfahren, wobei das Trägermaterial und das Lösungsmittel getrennt in einer Zweikammerspritze aufbewahrt sind, und das Trägermaterial innerhalb der Zweikammerspritze mit dem Lösungsmittel gemischt und mindestens teilweise gelöst wird.

Erfindungsgemäß sind ferner Kits zur Herstellung erfindungsgemäßer Zubereitungen, wobei das Trägermaterial erst kurz vor der Anwendung mit dem Lösungsmittel gemischt und darin zumindest teilweise gelöst wird, und daß Gemisch (gegebenenfalls nach Dispersion in eine weitere flüssige, nicht mischbare oder teilweise nicht mischbare äußere Phase) nach Anwendung in oder auf dem Körper ein Implantat und/oder Partikel bildet.

Erfindungsgemäß sind ferner Kits, bei denen das Trägermaterial und das Lösungsmittel getrennt in Spritzen oder in einer Zweikammerspritze aufbewahrt sind.

Das Kit besteht also aus mindestens zwei Komponenten in mindestens einer Verpackung zum gemeinsamen Gebrauch.

Erfindungsgemäß sind Implantate und/oder Partikel, erhältlich durch die beschriebenen Zubereitungen, Verfahren und Kits.

5 Der Kernpunkt der Erfindung ist, daß die vom Hersteller (z.B. Arzneimittelhersteller) abgegebene Zubereitung das Polymer in fester und nicht bereits in gelöster Form
10 enthalten wird. Das Polymer wird getrennt vom Lösungsmittel aufbewahrt, z.B. in einer Zweikammerspritze oder in zwei getrennten Spritzen oder Ampullen. Die Polymerlösung (und gegebenenfalls die Dispersion in eine weitere flüssige Phase) wird also nicht vom Hersteller zubereitet, sondern erst vom Anwender (z.B. medizinisches Fachpersonal) kurz vor der Applikation am Patienten.

15 Bei den bisher vorhandenen Systemen wird das Polymer auch gelöst, jedoch nicht erst kurz vor der Applikation. Das Handelsprodukt Atridox besteht aus einer Polymerlösung, während bei der erfindungsgemäßen Zubereitung das
20 Handelspräparat aus einem Trägermaterial und einem davon getrennten Lösungsmittel bestehen wird.

Durch die nachfolgenden Beispiele wird die Erfindung
25 erläutert, soll dadurch jedoch nicht eingeschränkt werden.

Beispiel 1

Poly(D,L-lactid) in Pulverform und das Lösungsmittel 2-Pyrrolidon werden getrennt in zwei Spritzen gefüllt. Nach
30 Verbinden der Spritzen über ein Verbindungsstück und Hin- und Herschieben der Spritzenkolben wird das Polymer zumindest teilweise gelöst. Alternativ kann diese Trägerphase auch innerhalb einer Mehrkammerspritze hergestellt werden. In Kontakt mit Puffer pH 7,4 kommt es zur Verfestigung der Polymerlösung und zur Ausfällung.

35 Die obige Trägerphase (in einer Spritze) kann auch in eine äußere Erdnußölphase (eventuell stabilisatorhaltig) (zweite

Spritze) über ein Verbindungsstück dispergiert werden. In Kontakt mit Puffer pH 7,4 kommt es zur Verfestigung der Trägerphase.

5 Beispiel 2

Alternativ kann Poly(d,l-lactid) (PLA) in fester Form durch Lyophilisation einer organischen PLA-Lösung (z.B. in DMSO) innerhalb einer Spritze erhalten werden und wird dann getrennt vom Lösungsmittel 2-Pyrrolidon aufbewahrt. Nach
10 Verbinden der Spritzen über ein Verbindungsstück und Hin- und Herschieben der Spritzenkolben wird das Polymer zumindest teilweise gelöst. Alternativ kann diese Trägerphase auch innerhalb einer Mehrkammerspritze hergestellt werden. In Kontakt mit Puffer pH 7,4 kommt es
15 zur Verfestigung der Polymerlösung und zur Ausfällung.

Die obige Trägerphase (in einer Spritze) kann auch in eine äußere Erdnußölphase(eventuell stabilisatorhaltig) (zweite Spritze) über ein Verbindungsstück dispergiert werden. In
20 Kontakt mit Puffer pH 7,4 kommt es zur Verfestigung der Trägerphase.

Beispiel 3

wie Beispiel 1 oder 2, als Lösungsmittel wird jedoch
25 Ethylacetat und als äußere Phase eine wäßrige Phase verwendet.

Beispiel 4

Poly(oxyethylen-oxypropylen) (Lutrol F 127, BASF) Pulver
30 (alternativ kann Poly(oxyethylen-oxypropylen) durch Lyophilisation einer wässrigen Poly(oxyethylen-oxypropylen)-lösung in der Spritze in die feste Form überführt werden) und Wasser werden getrennt in zwei Spritzen gefüllt. Nach Verbinden der Spritzen über ein
35 Verbindungsstück und Hin- und Herschieben der Spritzenkolben wird das Polymer zumindest teilweise gelöst. Alternativ kann diese Trägerphase auch innerhalb einer

Mehrkammerspritze hergestellt werden. Bei Temperaturerhöhung auf 37 °C (z.B. nach Injektion) kommt es zu einer Erhöhung der Viskosität der Polymerphase.

- 5 Die obige Trägerphase (in einer Spritze) kann auch in eine äußere Erdnußölphase(eventuell stabilisatorhaltig) (zweite Spritze) über ein Verbindungsstück dispergiert werden. Bei Temperaturerhöhung auf 37 °C kommt es zu einer Erhöhung der Viskosität der Trägerphase.

10

Beispiel 5

- Chitosan oder ein Chitosansalz (z.B. Chitosanglutamat) in Pulverform und eine wässrige Phase (leicht angesäuert im Falle von Chitosan) werden getrennt in zwei Spritzen
15 gefüllt. Alternativ kann Chitosan durch Lyophilisation einer wässrigen Chitosanlösung in der Spritze in die feste Form überführt werden. Nach Verbinden der Spritzen über ein Verbindungsstück und Hin- und Herschieben der Spritzenkolben wird das Polymer zumindest teilweise gelöst.
20 In Kontakt mit Puffer pH 7,4 kommt es zur Ausfällung von Chitosan.

- Die obige Trägerphase (in einer Spritze) kann auch in eine äußere Erdnußölphase(eventuell stabilisatorhaltig) (zweite
25 Spritze) über ein Verbindungsstück dispergiert werden. In Kontakt mit Puffer pH 7,4 kommt es zum Ausfällen von Chitosan.

Beispiel 6

- 30 Ein Monoglycerid (Glycerolmonoleat, -linoleat, Myverol 18-92 oder 18-99, oder GMorphic80) und ein Wasser-Ethanol Gemisch werden getrennt in zwei Spritzen gefüllt. Nach Verbinden der Spritzen über ein Verbindungsstück und Hin- und Herschieben der Spritzenkolben wird das Monoglycerid
35 zumindest teilweise gelöst. In Kontakt mit Puffer pH 7,4 kommt es zur Bildung von viskosen flüssigkristallinen Phasen, z.B. einer kubischen Phase.

Beispiel 7

Der Wirkstoff (Doxycyclin) wird in Pulverform der Trägermaterialphase der obigen Beispiele beigegeben, oder
5 zusammen mit einer Lösung des Trägermaterials der obigen Beispiele durch Lyophilisation getrocknet.

Patentansprüche

1. Kit zur Herstellung einer Zubereitung, welche eine Trägerphase enthält, die im Körper, auf dem Körper oder unter physiologischen Umgebungsbedingungen ein Implantat oder Partikel bildet, wobei die Trägerphase zumindest ein Trägermaterial und ein Lösemittel enthält, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial und das Lösungsmittel im Kit getrennt voneinander vorliegen.
2. Kit nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial und das Lösungsmittel im Kit in getrennten Spritzen oder in getrennten Kammern einer Zweikammerspritze aufbewahrt sind, und dass das Trägermaterial mit dem Lösungsmittel über ein Verbindungsstück oder innerhalb der Zweikammerspritze vor der Anwendung gemischt und darin mindestens teilweise gelöst wird.
3. Kit nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial ein wasserlösliches Polymer, ein wasserunlösliches Polymer, ein in wässrigen Flüssigkeiten lösliches Polymer, ein biokompatibles und/oder bioabbaubares Polymer, ein Protein, ein Lipid, ein Wachs, ein nichtpolymeres Material oder eine Kombination der vorgenannten Trägermaterialien ist.
4. Kit nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial Polylaktid, ein Derivat oder Copolymer des Polylaktid, ein Monoglycerid oder Sucroseacetatisobutyrat enthält.
5. Kit nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung im Körper, auf dem Körper oder unter physiologischen Umgebungsbedingungen kubische oder flüssigkristalline Phasen bildet.

6. Kit nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel Wasser oder ein organisches Lösungsmittel wie Ethanol, Aceton, Butanol, Ethylformat, Essigsäure, Pentanol, n-Propanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran, Triethylcitrat, Triacetin, Propylenglykol, Glycerol, Polyethylenglykol, Ethylacetat, Methylacetat, Ethyllactat, Benzylalkohol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dimethylacetamid, Propylencarbonat, Glykofurol, Ölsäure, 2-Pyrrolidon, N-Methyl-2-pyrrolidon, ein Öl, ein Weichmacher oder eine Mischung aus zwei oder mehreren der genannten Lösungsmittel ist.
7. Kit nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass im Kit ein Teil des Trägermaterials bereits im Lösungsmittel vorliegt.
8. Kit nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung mindestens einen Wirkstoff enthält.
9. Kit nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein Arzneistoff, ein Peptid- oder Proteinarzneistoff, ein Oligonucleotid oder ein Gentherapieum ist.
10. Kit nach einem der Ansprüche 8 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein Arzneistoff aus der Gruppe der Antibiotika - z. B. Tetracyclin oder Doxycyclin -, Antiinflammatoria, Antiinfektiva, Hormone, immunologisch wirksamen Stoffe, Impfstoffe, Immunmodulatoren, Immunsuppressiva, Zytostatika, Diuretika, Magen-Darm-Mittel, Herz-Kreislauf-Mittel, Respirationstrakt-Mittel, Wachstumsfaktoren, Analgetika, Lokalanästhetika und/oder Neuropharmaka ist.

- 11.Kit nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff in der Zubereitung verkapselt vorliegt.
- 5 12.Kit nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff im Kit mit dem Trägermaterial gemischt oder mit dem Lösungsmittel gelöst und/oder dispergiert oder in beiden vorliegt.
- 10 13.Kit nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung viskositätsbeeinflussende Substanzen, Stabilisatoren, Freigaberegulatoren, Porenbildner, Substanzen, welche die Verweildauer am Applikationsort verändern,
15 bioadhäsive Materialien, Penetrationsverbesserer, Substanzen zur Verzögerung der Freigabe und/oder Substanzen zur Vermeidung einer raschen, anfänglichen Freigabe am Applikationsort enthält.
- 20 14.Kit nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung zur parenteralen, peroralen, subcutanen, rektalen, bukkalen, ophthalmischen, pulmonalen, vaginalen, nasalen, lokalen, sublingualen, peridontalen oder transdermalen Anwendung,
25 zum Einbringen in Körperöffnungen und/oder zum Aufbringen auf Körperoberflächen bestimmt oder geeignet ist.
- 30 15.Kit nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung zur Behandlung von Weich- und Hartgewebedefekten, zur Gewebeerneuerung, als Klebstoff, zur Füllung von Körperkavitäten oder zur Behandlung von Wunden bestimmt oder geeignet ist.
- 35 16.Kit nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung außer der

Trägerphase eine weitere flüssige Phase enthält, in welcher die Trägerphase dispergiert vorliegt.

- 5 17.Kit nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die weitere flüssige Phase im Kit getrennt vom Trägermaterial und dem Lösungsmittel, in Kontakt mit dem Trägermaterial und getrennt vom Lösungsmittel, in Kontakt mit dem Lösungsmittel und getrennt vom Trägermaterial oder in einer Kombination der genannten
- 10 Möglichkeiten aufbewahrt wird.
- 15 18.Kit nach einem der Ansprüche 16 und 17, dadurch gekennzeichnet, dass die weitere flüssige Phase natürliche, halbsynthetische oder synthetische Fette, Öle oder Wachse wie Baumwollsaatöl, Sojaöl, Saffloröl, hydriertes Erdnussöl, Olivenöl, Rizinusöl, Triglyceridgemische (z. B. Miglyol), Monoglyceride (z. B. Glycerolmonooleat), Silikonöl, Isopropylmyristat, Ethyloleat, Paraffine, Wasser, Glycerol, Propylenglykol, Polyethylenglykol oder Mischungen aus zwei oder mehreren
- 20 der genannten Stoffe enthält.
- 25 19.Kit nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Wirkstoff im Kit mit dem Trägermaterial und/oder mit dem Lösungsmittel und/oder mit der weiteren flüssigen Phase vorliegt.
- 30 20.Verfahren zur Herstellung eines Kits nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass in einem der Verfahrensschritte das Trägermaterial in fester Form in eine Spritze oder in eine Kammer einer Zweikammerspritze gebracht wird.
- 35 21.Verfahren zur Herstellung eines Kits nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass in einem der Verfahrensschritte das Trägermaterial als Lösung oder Dispersion in eine Spritze oder in eine

Kammer einer Zweikammerspritze gebracht und anschließend darin getrocknet oder lyophilisiert wird.

5 22. Zubereitung mit einer Trägerphase, die im Körper, auf dem Körper oder unter physiologischen Umgebungsbedingungen ein Implantat oder Partikel bildet, wobei die Trägerphase zumindest ein Trägermaterial und ein Lösungsmittel enthält, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung aus einem Kit nach einem der Ansprüche 1
10 bis 19 hergestellt wird.

15 23. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung mit einer Trägerphase, die im Körper, auf dem Körper oder unter physiologischen Umgebungsbedingungen ein Implantat oder Partikel bildet, wobei die Trägerphase zumindest ein Trägermaterial und ein Lösungsmittel enthält, aus einem Kit nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass das in getrennten Spritzen
20 aufbewahrte Trägermaterial und das Lösungsmittel über ein Verbindungsstück miteinander gemischt werden, so dass sich das Trägermaterial zumindest teilweise in dem Lösemittel löst.

25 24. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung mit einer Trägerphase, die im Körper, auf dem Körper oder unter physiologischen Umgebungsbedingungen ein Implantat oder Partikel bildet, wobei die Trägerphase zumindest ein Trägermaterial und ein Lösungsmittel enthält, aus einem Kit nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch
30 gekennzeichnet, dass das in getrennten Kammern einer Zweikammerspritze aufbewahrte Trägermaterial und das Lösungsmittel innerhalb der Zweikammerspritze miteinander gemischt werden, so dass sich das Trägermaterial zumindest teilweise in dem Lösungsmittel
35 löst.

25. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem der Ansprüche 23 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass die Trägerphase bei oder nach ihrer Herstellung aus dem Trägermaterial und dem Lösemittel in einer weiteren flüssigen Phase dispergiert wird.

5